

UNTERSUCHUNG DER SERUMCHOLINESTERASEAKTIVITÄT
BEI KETAMINNARKOSE
MIT UND OHNE DIAZEPAMPRAEMEDIKATION

Wolfgang Goldmann

1974

AUS DER ANÄSTHESIEABTEILUNG
(Leiter Prof.Dr.A.Doenicke)
DER CHIRURGISCHEN POLIKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN.
Direktor: Prof.Dr.F.Holle

UNTERSUCHUNG DER SERUMCHOLINESTERASEAKTIVITÄT
BEI KETAMINNARKOSE
MIT UND OHNE DIAZEPAMPRAEMEDIKATION

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Wolfgang Goldmann

aus

München

1974



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof.Dr.Alfred Doenicke
Mitberichterstatter:	Prof.Dr.Fritz Holle
Dekan:	Prof.Dr.Wolfgang Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	3. Dezember 1974

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

A	Einleitung	Seite 1
I.	CI 581	Seite 1
II.	Diazepam	Seite 8
III.	Die Serumcholinesterase	Seite 10
IV.	Problemstellung	Seite 12
B	Methode	Seite 13
I.	Versuchspersonen	Seite 13
II.	Versuchsplan	Seite 13
III.	Durchführung des Versuches	Seite 15
IV.	Gewinnung der Rohwerte	Seite 17
V.	Biometrisches Verfahren	Seite 18
C	Ergebnisse	Seite 21
D	Diskussion	Seite 22
E	Zusammenfassung	Seite 23
F	Anhang	Seite 24
	Tabellen	Seite 24
	Literaturangaben	Seite 30

A. Einleitung

I. CI 581

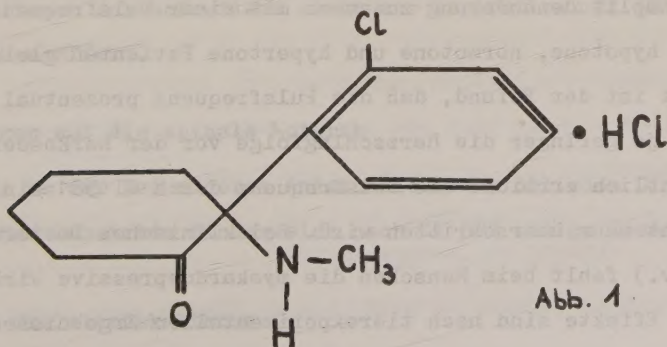
CI 581 ist eine neuroleptanalgetische Substanz mit anästhetischer, analgetischer und kataleptischer Wirkung ohne hypnotische Eigenschaften und darum unterschiedlich zu den herkömmlichen Barbituraten. Die Katalepsie ist ein charakteristischer akinetischer Zustand mit Verlust des Körperaufrichtreflexes beim Versuchstier und ohne Beeinträchtigung des Bewußtseins. Die Extremitäten scheinen durch motorischen und sensorischen Ausfall paralysiert zu sein.

CI 581, oder auch Ketamine genannt, gehört mit anderen Phencyclidinderivaten, mit Chloralose, Gamma-OH und Initialwirkungen des Äthers in eine Gruppe von Anästhetika, durch welche zentralnervöse Effekte ausgelöst werden (Stammhirn).

Die Handelsbezeichnungen für CI 581 sind Ketanest oder Ketalar.

Chemisch gesehen gehört CI 581 zu den Phencyclidinen. Seine Summenformel als Hydrochlorid lautet: $C_{13}H_{16}ClNO \cdot HCl$. Die systematische Bezeichnung ist: 2-(o-chlorophenyl)-2-methyl-amino-cyclohexanon-HCl.

Seine Strukturformel ist in Abb.1 wiedergegeben.



Das Molekulargewicht des Hydrochlorids beträgt: 274,21. CI 581 ist löslich in Wasser und hat einen pH von 4,2.

CI 581 hat eine sympatikomimetische Wirkung, die mit peripherer Vasokonstriktion einhergeht. Der Effekt beruht auf einer Erregungssteigerung kardiovasomotorischer rhombenzephaler Substrate.

CI 581 wirkt selektiv auf das thalamocorticale System. Andere Systeme - wie das reticuläre und das limbische - werden im Gegensatz zu den Barbituraten und den Inhalationsnarkotika weniger beeinflusst, d.h. CI 581 besitzt keine ausgesprochenen sedativen und hypnotischen Wirkungen.

Wirkung auf das Herz-Kreislauf-System

CI 581 führt ohne initiale Schwankungen zu einem kontinuierlichen systolischen (20-25%) und diastolischen (15-20%) Blutdruckanstieg sowie zu einer Pulsfrequenzsteigerung (15-20%). Das Maximum wird etwa um die dritte Minute nach der Injektion erreicht. Die Höhe der Dosis (2-5mg/kg KG) und die Injektionsgeschwindigkeit spielen für die Höhe des Blutdruckanstiegs und die Frequenzerhöhung keine wesentliche Rolle. Der langsame Anstieg des systolischen und diastolischen Blutdruckes ohne größere Amplitudenänderung zusammen mit einer Pulsfrequenzsteigerung betrifft hypotone, normotone und hypertone Patienten gleichermaßen. Interessant ist der Befund, daß die Pulsfrequenz prozentual umso stärker ansteigt je geringer die Herzschlagfolge vor der Narkoseeinleitung ist. Offensichtlich erreicht die Pulsfrequenz durch CI 581 ein Plateau, das dann nicht mehr überschritten wird. Bei klinischen Dosierungen (1-3mg/kg KG i.v.) fehlt beim Menschen die myokarddepressive Wirkung. Negativ inotrope Effekte sind nach tierexperimentellen Ergebnissen erst bei

Dosierungen von 8-10mg/kg KG Einzeldosis zu erwarten. Der zentrale Venendruck steigt, wenn man einen Ausgangswert von 9cm H₂O ansetzt, auf 15cm H₂O durchschnittlich an.

Wirkung auf die Atmungsorgane

Nach der Applikation von CI 581 bis zu Maximaldosen von 6mg/kg KG i.v. bleiben der Tonus der Zungengrund- und Rachenmuskulatur erhalten sowie die Rachenreflexe, d.h. die Atemwege bleiben ohne Hilfe frei. Bei im großen und ganzen suffizienter Spontanatmung finden sich jedoch typische Rhythmusstörungen:

1. Steigerung der Atemzugtiefe bei verlangsamer Frequenz
2. Serien frequenter kleinvolumiger Atemzüge
3. Krampfhaft apnoische Phasen bis zu 40 sec. Dauer
4. Nachfolgende tiefe, seufzerartige Inspirationen mit endinspiratorischem Plateau

Wirkungen auf den Gastrointestinaltrakt

Bei ca. 3% der Fälle ohne Atropinprämedikation ist die Salivation leicht gesteigert, aber auch bei stärkerer Salivation kommt es auf Grund der erhaltenen Schluckreflexe nicht zur Aspiration. CI 581 hat keinen emetischen Effekt.

Wirkungen auf die spinale Motorik

Im Gegensatz zu der bei anderen Anästhesieformen üblichen Dämpfung spinalmotorischer Substrate finden sich nach CI 581 einige Besonderheiten:

1. erhaltener Skelettmuskeltonus
2. erhaltene oder gesteigerte Eigenreflexe

3. meist suffiziente Atemmotorik

4. faszikuläre Muskelzuckungen, in einem kleinen Prozentsatz der Fälle bis zu athetotischen Massenbewegungen

Der gemeinsame Nenner dieser Effekte ist in einer gesteigerten Entladungsbereitschaft bestimmter Motoneuronenverbände zu suchen, die mit einiger Wahrscheinlichkeit einer Steigerung spinaler Zuströme auf die Muskelspindelschleife (gamma - Spindelschleife) zuzuordnen ist.

Wirkungen auf das Auge

Nach Langrehr u.a. folgt der intrakuläre Druck dem Systemblutdruck und steigt deshalb während der Operation an und zwar um maximal 8cm H₂O. Diese Drucksteigerung könnte somit durch eine vermehrte Kammerwasserproduktion und nicht durch verminderten Abfluß zustande. Die Augen sind unter der Narkose mit CI 581 weit geöffnet, die Lidreflexe lebhaft und die Pupillen reagieren prompt auf Lichtreize. In 2/3 der Fälle wird ein 1-2 Minuten anhaltender Horizontal- oder Vertikalnystagmus beobachtet. In allen Fällen sieht man nach der i.v. - Injektion von CI 581 ein initiales Pupillenspiel mit raschen unregelmäßigen bilateralen Erweiterungen und Verengungen der Pupillen. Nach etwa 2-3 Minuten stellt sich eine stabile mittlere Pupillenweite ein. Dieses initiale Pupillenspiel wird aus einem wechselhaften efferenten Sympatikonotus bezogen, der über eine Innervation des m. dilatator pupillae wirksam wird und in den Rahmen der Erhöhung des Sympatikonotus paßt.

Wirkung auf innere Organe

Toxische Effekte an Herz, Lunge, Nieren oder Leber wurden nicht

beobachtet.

Beeinflussung von Laborwerten

Bei einem breiten Spektrum von Laborwerten gibt es unter der Nar-kose mit CI 581 keine signifikante Änderung irgendeines Wertes. Dies bezieht sich auch auf den Blutzuckerspiegel.

Pharmakokinetik

Verteilung: Die Plasmakonzentration sinkt durch Diffusion in das Gewebe innerhalb der ersten Stunde rasch ab (Ende der ersten Stunde noch etwa 10-20% des Ausgangswertes), während die Gewebekonzentration (Leber, Fett, Niere, Lunge, Gehirn) eine Halbwertszeit von ca. 2 Std. aufweist. CI 581 ist offenbar rasch placentagängig und soll weder den Kreislauf der Kinder noch deren Atmung im Sinne einer Depression beeinflussen.

Wirkungseintritt: Die Latenz bis zum Wirkungseintritt beträgt bei der i.v. - Applikation 20-40 sec., bei der i.m. - Applikation 2-4 min..

Wirkungsdauer: Nach 2-5 mg/kg KG werden operative Toleranzzeiten von 10-40 min. erzielt. Nach 30-100 min. ist die völlige Orientiert-heit wieder erreicht. Die maximale Analgesietiefe wird nach 2-3 min. erreicht.

Abbau und Metabolismus: Der Stoffwechsel von CI 581 ist in Abb. 2 wiedergegeben.

Von den bislang vier bekannten Metaboliten, die durch Demethylierung und Oxydation entstehen, besitzen zumindest die Metaboliten I und II ebenfalls kataleptische Wirkungen, wenn auch erst in wesentlich höherer Dosierung. Die Ausscheidung erfolgt in erster Linie über die Niere.

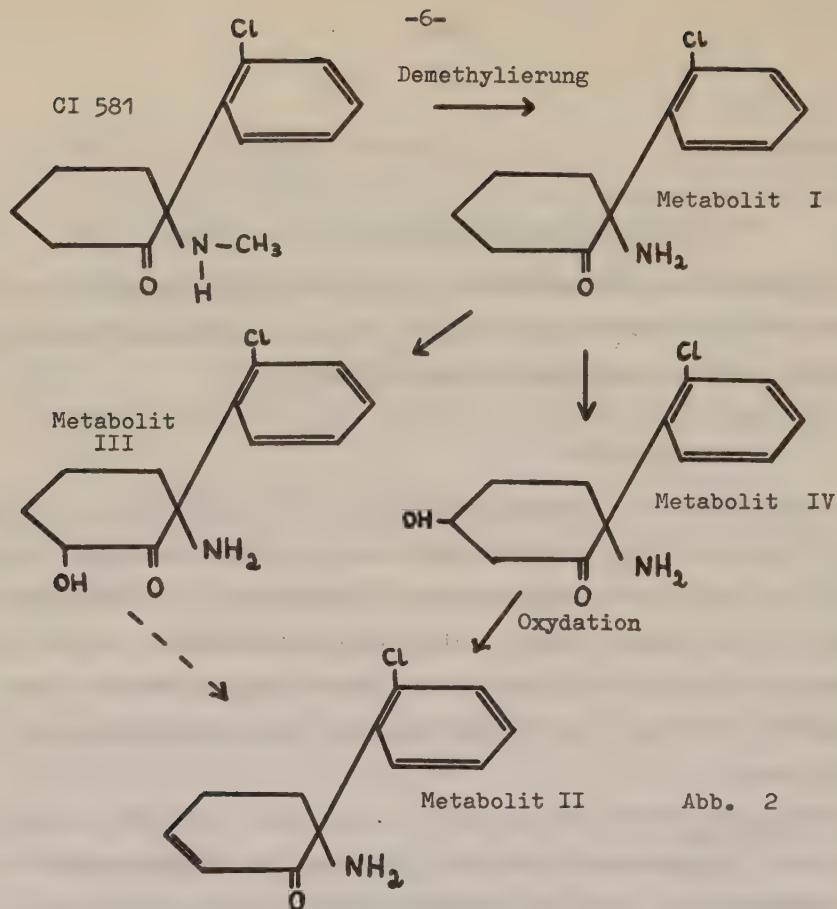


Abb. 2

Therapeutische Breite, Kumulation, Toleranz, Tachyphylaxie

CI 581 hat für die Erzeugung einer Allgemeinanästhesie eine breite Dosierungsspanne, ohne daß eine erkennbare respiratorische Depression hervorgerufen wird. Im Gegensatz zu Barbituraten treten nach der wiederholten Applikation von CI 581 weder ein kumulativer Effekt noch eine erhöhte Toleranz auf.

Applikationsmodus

CI 581 kann intravenös und intramuskulär verabreicht werden. Die

Gefäßverträglichkeit bei Konzentrationen von 1-5% wird als gut bezeichnet. Lokale Gefäßreaktionen wurden nicht beobachtet.

Anwendungsbereich für CI 581

Der Anwendungsbereich für CI 581 ist sehr vielseitig. Abb. 3 zeigt eine Auswahl davon:

Hautbehandlung und Hautplastik bei Verbrennungen

V. sectio

Funktion

Inzision

Wundversorgung

Sekundärnaht

Drainage- und Verbandswechsel

Nagelextraktion

Lymphknoten - FE

Zahnextraktion usw.

Kontraindikationen

Hypertone Patienten mit einem systolischen Blutdruck oberhalb von 200 mm Hg stellen eine relative Kontraindikation dar. Hypertonie mit systolischen Werten unter 200 mm Hg wird nicht als Kontraindikation angesehen, da die Druckerhöhung als passager bezeichnet wird und Rhythmusstörungen bisher nicht beobachtet wurden. Glaukom ist ebenfalls eine relative Kontraindikation.

II. Diazepam

Diazepam gehört zu den Tranquillantien und Ataraktika. Es gehört wie Chlordiazepoxyd zu den Benzodiazepinderivaten. Seine Summenformel lautet: $C_{16} H_{13} Cl N_2 O$. Die systematische Formel heißt: 7 - Chlor - 1,3 - dihydro - 1 - methyl - 5 - phenyl - 2H - 1,4 - benzodiazepin - 2 - on. Die Strukturformel ist in Abb. 3 wiedergegeben:

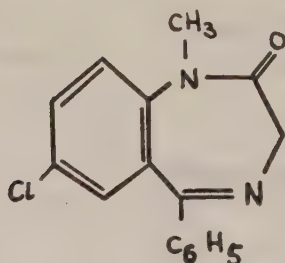


Abb. 3

Das Molekulargewicht beträgt: 284,8

Diazepam ist löslich in Chloroform, Äthanol, Dioxan, in verdünnter Salzsäure gelb löslich, nicht löslich in Petroläther.

Der Handelsname von Diazepam ist Valium^R.

Der Angriffspunkt von Diazepam ist im zentralen Nervensystem lokalisiert, vorwiegend im limbischen System.

Diazepam wird bei Angst und Spannungszuständen zur Unterstützung der Psychotherapie, zur "psychovegetativen Entkoppelung" und auch bei Entziehungskuren von Alkoholikern und anderen Süchtigen gegeben.

Als unerwünschte Wirkungen sind anzuführen: Müdigkeit, Ataxie, Hauterscheinungen, Schwindel, Obstipation, Libidoverlust, Menstrua-

tionsstörungen, Appetitsteigerung mit starker Gewichtszunahme.

Pharmakokinetik

Der Metabolismus von Diazepam ist in Abb. 4 dargestellt.

Schnellster Metabolisierungsschritt ist eine Demethylierung, die eine langsamere Hydroxylierung am C₃ begleitet, so daß schließlich Oxazepam entsteht.

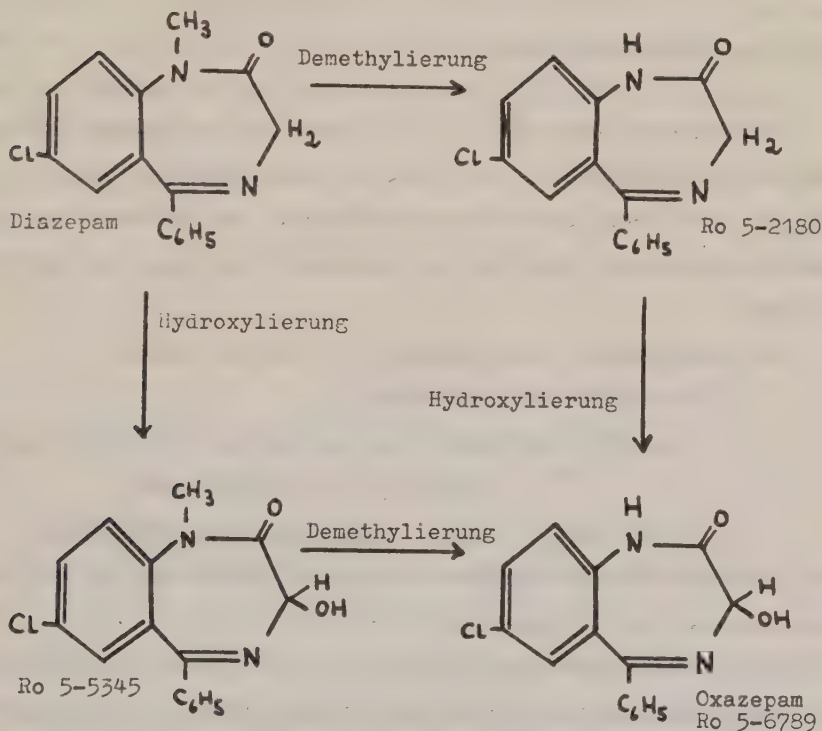


Abb. 4

Untersuchungen mit Tritium-markiertem Diazepam zeigten, daß 70% des verabfolgten Wirkstoffes im Harn wiedergefunden werden, mit dem bereits genannten Oxazepam als Endmetabolit, von dem im Blut allerdings nur geringe Mengen nachweisbar sind. Ein großer Teil liegt gebunden als Glucuronid vor. Das unhydroxylierte, demethylierte Abbauprodukt wird in freier Form ausgeschieden.

Bei wiederholter Zufuhr ist mit Kumulation zu rechnen, weil die Substanzen erst im Laufe einiger Tage restlos ausgeschieden werden.

III. Die Serumcholinesterase

Die Serumcholinesterase ist ein Enzym mit besonderer Affinität zu Estern des Cholins, d.h. sie spaltet Cholinester mit höherer Geschwindigkeit als andere Ester der aliphatischen und aromatischen Alkohole. Das physiologische Substrat der Serumcholinesterase ist bisher nicht bekannt.

Man unterscheidet zwei Gruppen von Cholinesterasen:

1) Die Acetylcholinesterase

Synonyme sind: Echte Cholinesterase, Erythrozytenesterase, spezifische Cholinesterase.

Systematischer Name: Acetylcholinacetylhydrolase.

Die Acetylcholinesterase kommt physiologischerweise in den Erythrozytenmembranen und im sogenannten leitenden Gewebe, d.h. in den Nervensynapsen und motorischen Endplatten vor. Ihr physiologisches Substrat ist das Acetylcholin, für welches es eine höhere Substratspezifität aufweist als für andere Choline.

2) Die Serumcholinesterase (SChE)

Synonyme sind: Pseudocholinesterase, Plasmacholinesterase, unspezifische Esterase, Aliesterase, Acylcholinacylhydrolase.

Systematischer Name: E.C.3.1.1.8.

Die Serumcholinesterase ist in fast allen Geweben gleichmäßig verteilt, mit besonderer Anreicherung in Serum und in der Leber, welche als Herstellungsort angesehen wird. Die SChE besitzt im Gegensatz zur Acetylcholinesterase eine geringere Substratspezifität. Die SChE ist ein Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von ca. 350 000. Ihr isoelektrischer Punkt liegt bei einem pH-Wert von 3,0. Die Serumkonzentration der SChE beträgt 0,9 mg/100 ml Serum.

IV. Problemstellung

Es gibt verschiedene Pharmaka, die die Aktivität der SChE beeinflussen. Unter Beeinflussung sind zu verstehen: Aktivierung, Hemmung und Reaktivierung.

1. Aktivatoren der SChE sind z.B.: Atropin, Cocain, Morphin
2. Inhibitoren der SChE sind z.B.: Meperidin (Dolantin^R),
Procain (Novocain^R), Chlorpromazin (Negaphen^R)
3. Reaktivatoren der SChE sind z.B.: Lü H 6 (Toxogonin^R),
2 - IAM (Pyridin - 2 - Aldoxim - N - Methyl - joud)

In der vorliegenden Arbeit soll nun die Frage geprüft werden, ob während einer Narkose mit CI 581 mit und ohne Praemedikation von Diazepam die Aktivität der SChE beeinflusst wird oder nicht.

B. Methode

I. Versuchspersonen

Um eine möglichst homogene Grundgesamtheit an Versuchspersonen zu erhalten, wurden verschiedene Auswahlkriterien aufgestellt:

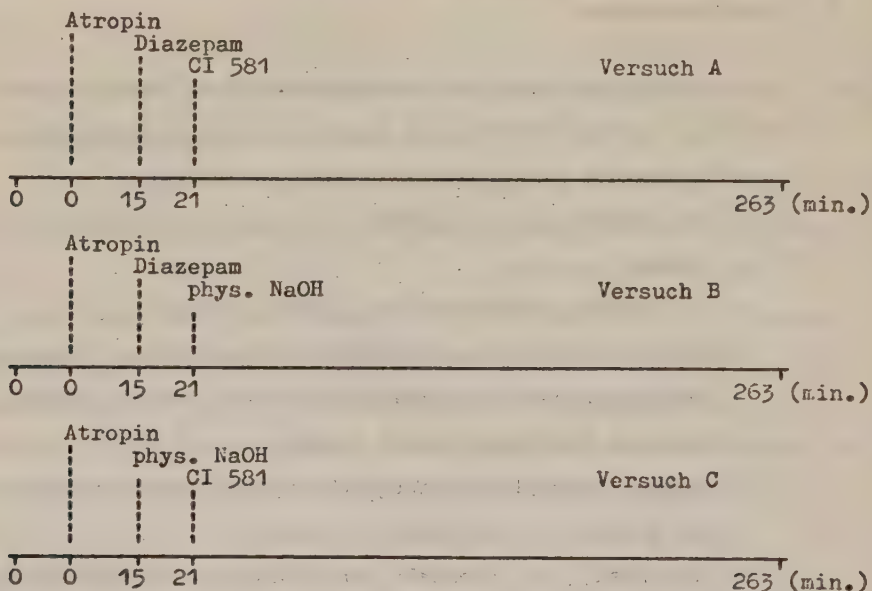
- a) Es durften nur männliche Probanden sein.
- b) Sie durften im Lebensalter nicht zu sehr voneinander divergieren.
- c) Sie sollten körperlich und geistig gesund sein, wobei durch eine Voruntersuchung besonderes Augenmerk auf etwaige Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems, des Respirationstraktes und der Leber gelegt wurde.
- d) Drogen- oder Alkoholmißbrauch durften weder vor noch während des Versuches stattgefunden haben.
- e) Probanden, die innerhalb von 6 Monaten vor Versuchsbeginn regelmäßig Medikamente einnehmen mußten, wurden vom Versuch ausgeschlossen. Außerdem wurden die Versuchspersonen angehalten, für die Dauer des Versuches unnötige Medikamenteneinnahme und Alkoholabusus zu meiden.

Nach diesen Kriterien wurden 12 Versuchspersonen im Alter von 21 bis 31 Jahren ausgesucht, die nach Aufklärung über den Charakter des Versuches gegen Bezahlung an dem Experiment teilnahmen.

II. Der Versuchsplan

Von den 12 Versuchspersonen wurde jede drei voneinander verschiedenen Versuchen unterzogen. Daraus ergeben sich 36 Versuchstage. Die

drei Versuche (A, B, C), die jede der 12 Versuchspersonen mitmachen mußte, unterschieden sich durch die Medikation:



Allen drei Versuchstypen ist die Prämedikation von 0,5 mg Atropin-sulfat gemeinsam. Dies wurde zur Prophylaxe etwaiger vagaler Reflexe mediziert.

Um den Behandlungseffekt der drei Medikationen (Versuch A, B u. C) möglichst gut hervortreten zu lassen, wurde versucht, die übrige Anordnung homogen zu halten:

a) Das Experiment wurde als Doppel - Blindversuch durchgeführt.

Die Versuchspersonen wußten nicht die Reihenfolge, in welcher sie die drei verschiedenen Versuche absolvieren mußten. In

gleicher Weise waren auch die unmittelbar am Versuch beteiligten und mit der Auswertung beschäftigten Personen über den jeweiligen Versuchstyp nicht unterrichtet. Die Vorbereitung der immer gleich aussehenden Spritzen wurde von einer dritten Person nach einem bestimmten Code erledigt. Die Entschlüsselung erfolgte erst nach Abschluß der gesamten Versuche. Damit konnte die höchstmögliche Objektivität bei der Auswertung gesichert werden.

- b) Um Folgeeffekte bei den drei verschiedenen Behandlungen an einer Versuchsperson zu vermeiden, wurde ein Mindestabstand von zwei Wochen zwischen den Versuchen eingehalten. Dieser Abstand betrug auch nicht mehr als vier Wochen.
- c) Die Reihenfolge der Versuche wurde nach folgendem Schema durchgeführt; um die Versuche A, B und C in eine Reihenfolge zu bringen, gibt es sechs Möglichkeiten: ABC, BCA, CAB, ACB, BAC, CBA. Daraus folgt, daß bei 12 Versuchspersonen je zwei die gleiche Reihenfolge haben.
- d) Als Zeitpunkt des Versuchsbeginns wurde 8 Uhr gewählt, um möglichst gleiche Bedingungen unter den Versuchspersonen herzustellen. Natürlich war Nüchternheit eine Voraussetzung für die Teilnahme am Versuch.

III. Die Durchführung des Versuches

Der Versuch wurde in einem ruhigen Raum mit gedämpftem Tageslicht durchgeführt, um das mitlaufende EEG nicht zu beeinflussen. Die Probanden wurden auf ein Untersuchungsbett gelagert und bekamen zur Medikamenteninjektion links eine Flügelkanüle und zur Blutabnahme rechts

eine Braunnüle gelegt.

Als Medikamente wurden verwendet:

Atropin 0,5 mg i.v.

Diazepam 10,0 mg i.v. Injektionszeit 10 sec.

Ketamin 2,0 mg/kg KG i.v. " 2 min.

Das Verabfolgen der Medikamente und die Blutentnahmen wurden nach einem festgelegten Zeitschema durchgeführt. Vor dem Zeitpunkt Null wurde ein Leerwert abgenommen.

Zeitpunkt (min.)	Versuch A	Versuch B	Versuch C
0	Atropin	Atropin	Atropin
15	Diazepam	Diazepam	phys. NaCl
18	Blutabnahme	Blutabnahme	Blutabnahme
21	Blutab.-Ketamin	Blutab.-phys.NaCl	Blutab.-Ketamin
24 1 ^{*)}	Blutabnahme	Blutabnahme	Blutabnahme
26 3	"	"	"
29 6	"	"	"
33 10	"	"	"
43 20	"	"	"
53 30	"	"	"
83 60	"	"	"
143 120	"	"	"
203 180	"	"	"
263 240	"	"	"

*) Zeitpunkt nach Beendigung der Injektion des Narkotikums.

IV. Die Gewinnung der Rohwerte

Aus dem obengenannten Schema ergeben sich für jeden Versuchstyp dreizehn Blutabnahmen einschließlich des Leerwertes, der jedesmal vor Versuchsbeginn abgenommen wurde. Bei 36 Versuchstagen und dreizehn Blutabnahmen pro Versuchstag sind das insgesamt 468 Blutabnahmen. Leider sind dreizehn Blutabnahmen ausgefallen, so daß nur 455 Blutabnahmen ausgewertet werden konnten. Diese Ausfälle gliedern sich nach Versuchspersonen geordnet folgendermaßen:

Versuchsperson	Nr.1	2 Ausfälle
"	Nr.2	3 "
"	Nr.3	5 "
"	Nr.4	1 Ausfall
"	Nr.8	2 Ausfälle

Versuchspersonen Nr.5-7, 9-12 Keine Ausfälle

Bemerkenswert ist, daß von den 13 Ausfällen zwölf auf den Versuchstyp B und nur einer auf den Versuchstyp C entfallen (Versuchsperson Nr.8). Wir erklären dies damit, daß im Versuch B, der ja ohne Ketamin durchgeführt wurde, die fehlende Blutdrucksteigerung bei bestimmten Versuchspersonen mit schlechten Venen eine Blutabnahme nicht gestattete.

Diese Ausfälle wurden bei der statistischen Auswertung berücksichtigt und durch ein besonderes rechnerisches Ergänzungsverfahren ersetzt.

Die stattgefundenen 455 Blutabnahmen wurden im Originalverfahren nach Kalow auf die Aktivität der Serumcholinesterase untersucht. Dabei wurde jeder der 455 Rohwerte durch mindestens eine Zweifachbestim-

mung, meistens aber durch eine Dreifachbestimmung ermittelt. Als Substrat wurde Benzoylcholin verwendet. Die photometrische Bestimmung wurde mit einem Gerät der Firma Beckmann durchgeführt. Selbstverständlich wurde für jede Versuchsperson die Dibucain-Zahl gemessen. Diese DN-Zahlen lagen bei allen Probanden zwischen 75 und 90. Die erhaltenen Rohwerte von allen Versuchen sind im Anhang in Tabellen aufgeführt.

V. Biometrisches Verfahren

Als statistisches Auswertungsverfahren zur Entdeckung eines Behandlungseffektes wurde eine Varianzanalyse vom Typ Kreuzversuch (cross-over) herangezogen. Die in den Daten enthaltene Variation wird bei diesem Schema in vier Anteile aufgespalte

1. Behandlung (Versuch A, B oder C)
2. Position (Reihenfolge der Versuche: ABC, CBA, ACB usw.)
3. Versuchspersonen
4. Versuchsfehler

Der Anteil der Position beinhaltet dabei z.B. einen konstanten Unterschied zwischen den Positionen. Der Anteil wird groß ausfallen, wenn die Messung bei der Position 2 - unabhängig von den Behandlungen - bei allen Personen tiefer (oder höher) liegt als bei der Position 1.

Durch den Anteil der Versuchspersonen werden die interindividuellen Unterschiede, die eine Störgröße des Versuches darstellen, aufgefangen.

Durch Einbeziehung von Anteil 3 und 4 kann der Versuchsfehler reduziert werden, der zur Abschätzung auf einen Behandlungserfolg he-

herangezogen wird. Die Effektivität des Kreuzversuches besteht **bekanntlich** in der Eliminierung der störenden Einflüsse der interindividuellen Unterschiede, sowie der Interpositionseffekte.

Die vier erwähnten Anteile (Behandlung, Position, Versuchspersonen, Versuchsfehler) verhalten sich bei diesem cross-over wie auch bei anderen Standardversuchsschemata additiv zueinander, solange die Daten vollständig sind. Darauf beruht die bekannte Zerlegung der Varianzen. Da aber einige der Daten fehlen, kommt es zu einer Verzahnung zwischen den vier Anteilen, d.h. die vier Anteile sind nicht mehr unabhängig voneinander. Es wurde deshalb zur Berechnung die nicht orthogonale Varianzanalyse nach Bock herangezogen. Hierbei wird ein Behandlungseffekt ermittelt, der von den beiden anderen Faktoren (Position, Versuchspersonen) bereinigt ist. Man geht dabei sequenziell vor, d.h. in einer bestimmten Reihenfolge: man ermittelt zuerst die Varianzanteile der beiden Störgrößen (Position, Versuchspersonen) und erschließt als letzten den Behandlungseffekt.

Es wurde für jeden der Zeitpunkte eine separate Varianzanalyse durchgeführt. Bei der Interpretation ist deshalb zu beachten, daß wegen der Vielfalt der Tests schon mit einem erheblichen Anteil an statistischen Fehlentscheidungen gerechnet werden muß. Die Ergebnisse, sofern sie auf dem nominalen Signifikanzniveau z.B. $\alpha=0,05$ interpretiert werden, sind deshalb als vorläufige zu betrachten. Sie müssen in weiteren, gezielten Versuchen abgeklärt werden.

Bei jeder Analyse wurde die Ausgangslage des Tages als Covariate in die Analyse miteinbezogen. Dadurch wird die unterschiedliche Ausgangslage des jeweiligen Tages berücksichtigt. Man beachte auch, daß dadurch in den Varianzanalysentabellen die Freiheitsgrade der Fehlerkomponente um 1 reduziert sind.

Für jeden der 12 Zeitpunkte, an welchen die Aktivität der Serumcholinesterase bestimmt wurde, wurde also mittels F-Test (Varianzanalyse) untersucht, ob statistisch gesicherte Unterschiede zwischen den drei Behandlungen (Diazepam, Ketamin, Diazepam + Ketamin) bestehen. Unterschiede, die in reinen Zufallsexperimenten (ohne Behandlungsunterschiede) in weniger als 5% aller Fälle auftreten, sind in den Tabellen in üblicher Weise mit $\bar{x}$) hervorgehoben.

C. Ergebnisse

Die F-Werte der Varianzanalysen sind nach Zeitpunkten geordnet in den Tabellen aufgeführt.

Es fällt auf, daß Signifikanzen im Sinne von $P \leq 0,01$ nicht gefunden werden. Überhaupt gibt es nur einen Wert (30 min. nach Ketamin), der statistisch als auffällig zu bezeichnen ist, da er im Bereich von $0,05 > p > 0,01$ liegt. Diesem Einzeleffekt ist allerdings keine größere Bedeutung beizumessen, da ein signifikanter Befund bei so vielen Testen selbst bei Nulleffekt zu erwarten ist.

D. Diskussion

Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu berücksichtigen, daß eine verhältnismäßig große Anzahl von Testen durchgeführt wurde, wobei nach statistischer Logik zwangsläufig signifikante Ergebnisse auftreten müssen.

Nur in einem einzigen Fall hatte sich ein Unterschied auf dem bekannten 5%-Niveau der Statistik nachweisen lassen. Diesem Fall sollte man allerdings keine Bedeutung beimessen, da - wie oben bereits angeführt wurde - ein einziges signifikantes Ergebnis auf eine solche Reihe von Testen auch bei nicht vorhandenen Behandlungsunterschieden zu erwarten ist. Von einem realen Effekt wäre erst auszugehen, wenn sich dieser Befund in einer weiteren Studie bestätigen ließe. In einer solchen folgenden Untersuchung, die zum Zwecke der Kreuzvalidierung angelegt wäre, sollte jedoch der Satz der Hypothesen, in diesem Falle vor allem mit den Zeitpunkten der Messungen identisch, von Anfang an möglichst reduziert werden. Im günstigsten Falle würde nur 30 min. nach Ketamin gemessen und getestet werden.

Fuchs und Kreuscher stellten fest, daß durch Ketamin keine signifikanten Änderungen im humoralen System auftreten. Die Serumcholinesterase scheint sich unter ketaminnarkose mit oder ohne Diazepamprämedikation diesem unveränderten Verhalten der übrigen Laborwerte anzuschließen. Demnach ist eine zusätzliche Beeinflussung des Serumcholinesterasesystems durch Ketamin in einer Intubationsnarkose, bei welcher Succinylcholin erforderlich ist, nicht zu erwarten.

E. Zusammenfassung

In einem Doppel-Blindversuch wurden die Veränderungen der Serumcholinesteraseaktivität bei drei verschiedenen Medikationen (Diazepam, Ketamin, Diazepam + Ketamin) untersucht.

Die Daten wurden mittels Covarianzanalyse ausgewertet, wobei festgestellt wurde, daß die Unterschiede in der Aktivität der Serumcholinesterase zwischen den drei Behandlungen noch gut durch Zufall erklärt werden können.

F. Anhang

Varianzanalysetabellen nach Zeitpunkten geordnet :

SAQ	=	Summe der Abweichungsquadrate
Pos.	=	Position
Beh.	=	Behandlung
R	=	Rest
FG	=	Freiheitsgrad
MAQ	=	mittlere Abweichungsquadrate
F	=	F-Wert
P	=	Wahrscheinlichkeit unter der Nullhypothese

1. Zeitpunkt : 18 min. $\pm$ 3 min. nach Diazepam

	FG	MAQ	F	P
SAQ	11	134,06		
Pos.	2	16,69	0,18	0,836
Beh.	2	127,02	1,38	0,278
R	18			

2. Zeitpunkt : 21 min. $\pm$ 6 min. nach Diazepam

	FG	MAQ	F	P
SAQ	11	150,73		
Pos.	2	22,20	0,21	0,8116
Beh.	2	30,55	0,29	0,7514
R	16			

3. Zeitpunkt : 24 min. $\hat{=}$ 1 min. nach Ketamin

	FG	MAQ	F	P
SAQ	11	100,74		
Fos.	2	156,31	1,52	0,248
Beh.	2	12,94	0,13	0,882
R	16			

4. Zeitpunkt : 26 min. $\hat{=}$ 3 min. nach Ketamin

	FG	MAQ	F	P
SAQ	11	261,43		
Fos.	2	355,67	3,50	0,051
Beh.	2	43,76	0,43	0,656
R	19			

5. Zeitpunkt : 29 min. $\hat{=}$ 6 min. nach Ketamin

	FG	MAQ	F	P
SAQ	11	116,09		
Fos.	2	44,80	0,66	0,528
Beh.	2	87,50	1,30	0,300
R	16			

6. Zeitpunkt : 33 min. $\hat{=}$ 10 min. nach Ketamin

	FG	MAQ	F	P
SAQ	11	236,97		
Fos.	2	288,13	5,21	0,017
Beh.	2	49,74	0,90	0,425
R	18			

7. Zeitpunkt : 43 min. $\pm$ 20 min. nach Ketamin

	FG	MAQ	F	P
SAQ	11	739,32		
Fos.	2	150,25	1,33	0,287
Beh.	2	195,67	1,74	0,203
R	19			

8. Zeitpunkt : 53 min. $\pm$ 30 min. nach Ketamin

	FG	MAQ	F	P
SAQ	11	263,01		
Fos.	2	98,68	2,37	0,12
Beh.	2	168,08	4,04	0,04 +)
R	18			

9. Zeitpunkt : 83 min. $\pm$ 60 min. nach Ketamin

	FG	MAQ	F	P
SAQ	11	263,68		
Fos.	2	508,46	3,86	0,041
Beh.	2	14,95	0,11	0,894
R	18			

10. Zeitpunkt : 143 min. $\pm$ 120 min. nach Ketamin

	FG	MAQ	F	P
SAQ	11	302,17		
Fos.	2	513,39	4,23	0,030
Beh.	2	70,34	0,58	0,570
R	19			

11. Zeitpunkt : 203 min. $\hat{=}$ 180 min. nach Ketamin

	FG	MAQ	F	P
SAQ	11	214,47		
Fos.	2	446,04	4,28	0,029
Beh.	2	93,22	0,895	0,425
R	19			

12. Zeitpunkt : 263 min. $\hat{=}$ 240 min. nach Ketamin

	FG	MAQ	F	P
SAQ	11	318,27		
Fos.	2	387,93	4,61	0,024
Beh.	2	49,47	0,59	0,568
R	19			

Rohwerte : Serumcholinesterase in Kalow-Einheiten

(1. 2. 3. usw. $\hat{=}$ Zeitpunkt der Blutabnahme)

Versuchsperson Nr. 1													DN=81 (Dibucainzahl)	
LW	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.		
73	82	/	/	46	71	53	59	59	61	58	63	75	B	
77	73	55	60	60	55	60	70	60	67	72	76	56	A	
52	62	63	73	76	71	71	73	65	65	63	70	75	C	
Versuchsperson Nr. 2													DN=84	
102	83	86	88	92	89	86	90	99	96	93	104	111	A	
96	95	85	95	92	95	87	87	90	97	100	100	100	C	
100	97	/	92	95	/	100	96	95	/	107	106	106	E	
Versuchsperson Nr. 3													DN=90	
111	101	100	114	107	111	110	113	113	112	115	112	106	C	
100	92	97	108	120	110	115	117	114	100	107	110	114	A	
123	/	/	/	125	/	/	118	116	112	122	122	120	E	
Versuchsperson Nr. 4													DN=85	
70	78	75	73	80	85	72	92	78	80	80	85	88	A	
72	65	62	/	66	70	65	65	66	63	73	65	75	B	
75	73	75	80	75	75	85	84	73	79	78	75	79	C	
Versuchsperson Nr. 5													DN=86	
70	70	48	77	66	75	75	84	78	78	80	77	75	C	
75	63	73	60	65	69	57	68	70	60	65	70	75	B	
78	59	60	80	75	72	81	80	76	71	71	76	74	A	

Versuchsperson Nr. 6

DN=86

<u>LW</u>	<u>1.</u>	<u>2.</u>	<u>3.</u>	<u>4.</u>	<u>5.</u>	<u>6.</u>	<u>7.</u>	<u>8.</u>	<u>9.</u>	<u>10.</u>	<u>11.</u>	<u>12.</u>	
83	102	90	85	110	98	100	98	100	105	112	95	109	B
123	87	98	100	96	112	116	111	110	110	110	112	111	C
89	99	95	99	95	100	113	119	121	134	143	136	138	A

Versuchsperson Nr. 7

DN=75

87	58	90	80	80	85	82	87	80	80	78	73	80	A
69	70	64	70	65	67	75	79	71	78	78	79	74	B
73	55	50	67	66	73	80	86	83	74	78	83	84	C

Versuchsperson Nr. 8

DN=84

95	95	100	105	105	92	95	105	101	105	103	109	107	A
100	95	98	70	75	/	100	100	92	90	92	97	97	C
117	114	115	115	124	120	122	112	/	149	143	139	140	B

Versuchsperson Nr. 9

DN=75

39	40	40	68	60	65	70	50	62	55	53	65	65	C
55	62	63	57	44	62	65	68	63	58	65	63	65	A
60	60	62	65	64	65	60	58	58	71	71	70	75	B

Versuchsperson Nr. 10

DN=80

77	65	70	73	78	80	80	70	57	73	70	70	68	B
60	70	86	81	78	82	86	90	81	81	80	81	73	C
75	80	81	75	81	69	80	74	72	79	80	81	67	A

Versuchsperson Nr. 11

DN=83

80	72	79	73	79	79	74	80	80	90	75	76	84	C
91	92	90	88	89	95	92	93	94	92	96	97	90	B
81	90	80	86	89	89	90	87	89	97	95	91	96	A

Versuchsperson Nr. 12

DN=86

70	53	65	62	63	67	63	66	51	50	55	50	60	B
69	62	63	73	62	60	64	68	67	73	80	80	80	A
71	65	76	74	77	83	74	83	78	83	85	81	82	C

LITERATURANGABEN

1. W. Stolp, D. Langrehr, K. Sokol :
Zur Anwendung von Ketamine in der geburtshilflichen
Anästhesie
Zeitschrift für Geburtshilfe und Gynäkologie
169. Band, 2. Heft, Seite 198-213. 1968
2. D. Langrehr, I. Kluge und R. Neuhaus:
5 Jahre Erfahrung mit der dissoziativen Ketamine-
Anästhesie
anäst. prax. 7, 5-12 (1972)
3. Chen, G. (Ann Arbor) :
Pharmacology of Ketamine
Der Anästhesist, 18.Band, 1.Heft, Januar 1969, S. 23-27
4. Kaump, D. H. (Ann Arbor) :
Toxicology of Ketamine
Der Anästhesist, 18.Band, 1.Heft, Januar 1969, S. 23-27
5. D. Langrehr, P. Alai, J. Andjelković, I. Kluge:
Zur Narkose mit Ketamine (CI 581)
Der Anästhesist, 16.Band, 10.Heft, Oktober 1967
6. D. Langrehr :
Dissoziative Anästhesie durch Ketamine
actuelle chirurgie: Band 4, Heft 2, März 1969
7. G. Benz , E. Waidelich :
Die Ketalaranarkose in der Ophthalmologie
Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde
157. Band, 5. Heft, Seite 709 - 714. 1970

8. K. Peter, R. Klose, H. Lutz :
Ketanest zur Narkoseeinleitung beim Schock
Zeitschrift für Praktische Anästhesie und Wieder-
belebung : 5. Jahrgang , Heft 6, Dezember 1970
9. D. Langrehr, W. Stolp , I. Kluge , A. Haas :
Ketamine-Anästhesie für geburtshilflich-gynäkologische
Eingriffe
Zeitschrift für Praktische Anästhesie und Wieder-
belebung: 5. Jahrgang, Heft 3, Juni 1970
10. H. Kreuscher und H. Gauch :
Die Wirkung des Phencyclidinderivates Ketamine(CI 581)
auf das kardiovaskuläre System des Menschen
Der Anästhesist: 16. Band, 8. Heft, August 1967, S. 229-233
11. H. Kreuscher und H. Gauch (Mainz) :
Kreislaufanalytische Untersuchungen bei Anwendung von
Ketamine am Menschen
Der Anästhesist: 18. Band, 1. Heft, Januar 1969
12. H.-G. Crusius :
Zur Frage der Ausschaltung unangenehmer postnarkotischer
Träume und Angstzustände mit motorischer Unruhe nach
dissoziativer Anästhesie mit Ketamine
Der Anästhesist: 20. Band, 4. Heft, April 1971
13. K. Hiotakis und W. F. List :
Ketalar bei geriatrischen Risikopatienten
Der Anästhesist: 20. Jahrgang, 12. Heft, Dezember 1971

14. I. Hensel, U. Braun, D. Kettler, D. Knoll :
Untersuchungen über Kreislauf- und Stoffwechseler-
änderungen unter Ketamine-Narkose
Der Anästhesist: 21. Jg. 2. Heft, Februar 1972
15. L. Stöcker :
Erfahrungen bei der klinischen Vorprüfung von CI 581
in der Kieferchirurgie
Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift 21 (1966) 1241
16. I. Iodlesch und M. Zindler :
Erste Erfahrungen mit dem Phencyclidinderivat Ketamine
(CI 581) , einem neuen intravenösen und intramuskulären
Narkosemittel
Der Anästhesist: Band 16, Heft 10, Oktober 1967
17. D. Langrehr und J. Kluge :
Zur Anwendung von ketamine in der Kinderanästhesie
Zeitschrift für Kinderchirurgie und Grenzgebiete:
Band 7 , Heft 1 , Mai 1969
18. D. Schettler :
Probleme der Narkosebehandlung von Säuglingen und
Kleinkindern in der kieferchirurgischen Praxis
STOMA: Heft 1, 24. Jahrgang (1971) S. 5-9
19. H. Kreuscher :
Ketamine
Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York 1969

20. G. Kuschinsky und H. Lüllmann:
Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1970
21. Index der Psychopharmaka ROCHE 1971
22. A. Doenicke:
Pseudocholinesterasen
Handbuch der inneren Medizin
Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York 1974
23. R.D. Boek:
Programming univariate and multivariate analysis
of variance
Technometrics 5 (1963) 95 - 117

Herrn Prof.Dr.A.Doenicke danke ich für die Überlassung des Themas.

Außerdem möchte ich mich bei Herrn Dr. Rahlfs für seine hilfreiche Unterstützung bei der biostatistischen Auswertung der Untersuchung bedanken.

An dieser Stelle möchte ich auch Frau Lemcke erwähnen, die mir bei der Durchführung der Versuche sehr geholfen hat.

LEBENS LAUF

Am 25. September 1947 wurde ich in Garmisch-Partenkirchen geboren.

Vom 1954 bis 1958 besuchte ich die Volksschule am Marsplatz in München.

Anschließend trat ich in das Wittelsbacher Gymnasium in München ein und erhielt am 21. Juli 1967 das Abitur.

Vom 24. Juli 1967 bis 16. September 1967 leistete ich das Krankenpflegepraktikum im damaligen Städt. Krankenhaus rechts der Isar ab.

Vom Wintersemester 1967/68 bis zum Sommersemester 1968 studierte ich Tiermedizin an der Universität München.

Vom Wintersemester 1968/69 bis zum 20. Dezember 1973 studierte ich Medizin an der Universität München.

Vom 1. Februar 1974 bis 30. April 1974 war ich als Medizinalassistent im Kreiskrankenhaus Donauwörth tätig.

Im Sommersemester 1974 studierte ich Zahnmedizin an der Universität München.

Seit 1. September 1974 bin ich als Medizinalassistent im Städt. Krankenhaus Oberföhring in München beschäftigt.

